

KONTAKT MIT UMWELTCARCINOGENEN
IN DER SCHWANGERSCHAFT UND IN DER
PRAEDIAGNOSTISCHEN PHASE BEI KINDERN
MIT MALIGNOMEN

von
MARIA HOFMANN
aus
FORTH

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0052



Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. Stehr

KONTAKT MIT UMWELTCARCINOGENEN
IN DER SCHWANGERSCHAFT UND IN DER
PRAEDIAGNOSTISCHEN PHASE BEI KINDERN
MIT MALIGNOMEN

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
MARIA HOFMANN
aus
FORTH

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Priv.-Doz. Dr. H.U. Schwenk

Korreferent: Prof. Dr. K. Stehr

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.1981

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

Ätiologie von Tumoren

1. Umweltfaktoren
2. genetische Faktoren

II. Fragestellung

III. Methodik

IV. Ergebnisse

1. Bedeutung der Ortsgröße

- a) nach der Geburt
- b) während der Schwangerschaft

2. Rauchgewohnheiten

3. Medikamenteneinnahme

- a) Mutter
- b) Kind (Fieberzäpfchen)

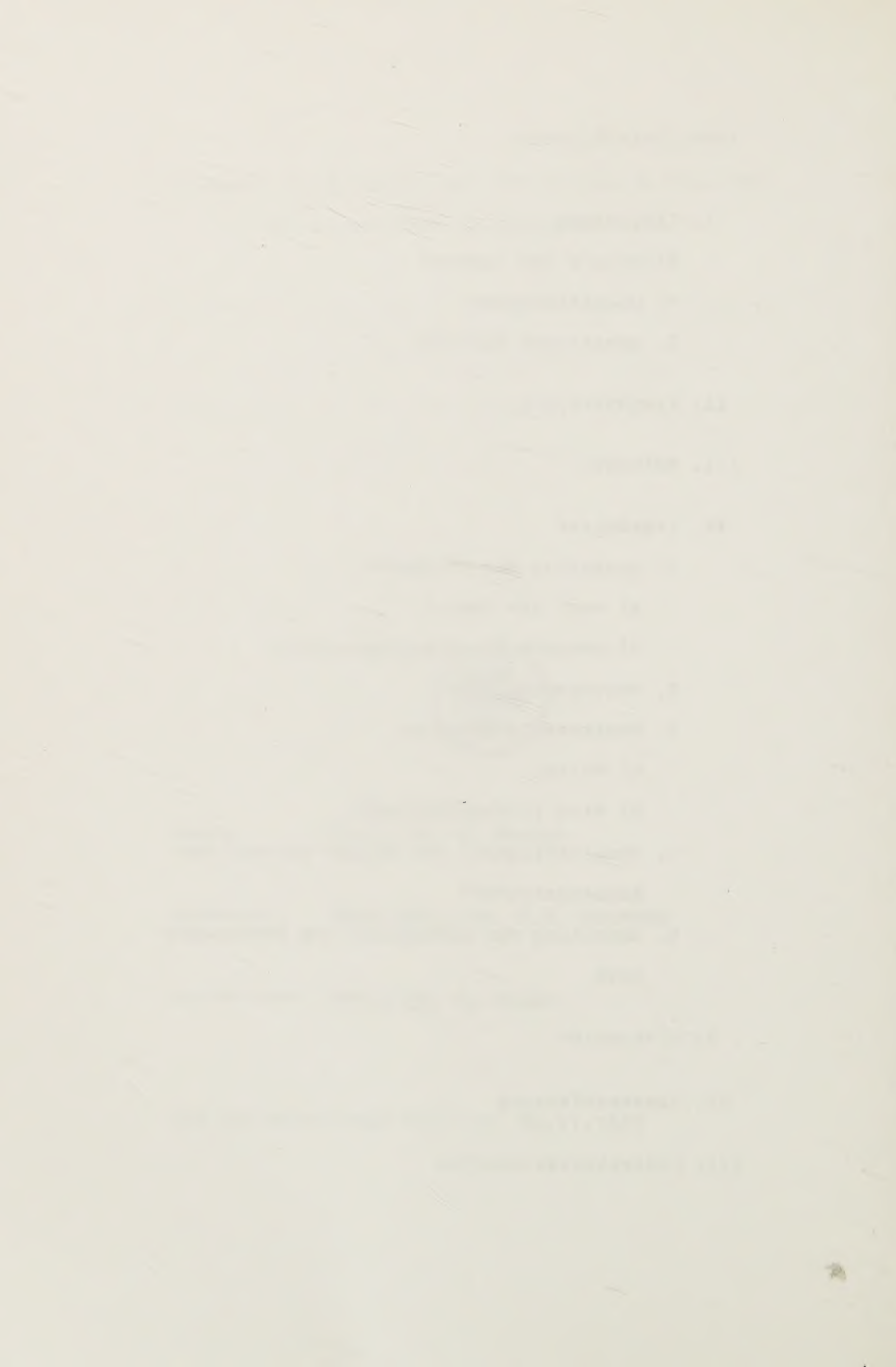
4. Berufstätigkeit der Mutter während der Schwangerschaft

5. Bedeutung der Industrie- und Fahrzeugabgase

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis



I. EINLEITUNG

In den letzten zehn Jahren konnten in der Tumorbekämpfung von Malignomen des Kindesalters beachtliche Erfolge erzielt werden. Diese Erfolge sind Ansporn und Vorbild für Therapiestudien bei Malignomen des Erwachsenenalters: Eine aufwendige, belastende und langwierige Kombinationsbehandlung ermöglicht über 40 % dieser Erkrankungen wahrscheinlich endgültig zu heilen (1). Leider ist aber in Gefolge dieser Therapie mit Spätschäden zu rechnen, die sich bis jetzt noch nicht vollständig überblicken lassen. Als oberstes Ziel muß deshalb angesehen werden, die Entstehung von Malignomen überhaupt zu verhindern, indem man mögliche Entstehungsursachen erforscht und versucht diese auszuschalten. Die therapeutischen Erfolge der letzten Zeit dürfen uns nicht dazu verleiten, dieses Ziel aus dem Auge zu verlieren.

Eine erfolgreiche Prävention von Krankheiten basiert immer auf der Erforschung ihrer potentiellen Ursachen (2). Diese Aufklärung der Ursachen gestaltet sich außerordentlich schwierig, da man für einzelne Tumorarten ganz verschiedene Faktoren vermuten muß. Außerdem läßt sich bisher noch nicht überblicken, inwieweit diese Faktoren unterein-

ander zusammenwirken müssen, damit es zur Manifestation einer Erkrankung kommt (3). Aus den genannten Gründen können bis heute noch für kein Malignom sämtliche Entstehungsbedingungen oder auslösende Faktoren angegeben werden.

Prinzipiell unterscheidet man zwischen Umweltfaktoren und genetischen Ursachen:

Umweltfaktoren:

In der Literatur sind zahlreiche Fälle beschrieben, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition und Malignomentstehung vermuten lassen (4). Auf diese Weise wurde verschiedenen Stoffen, wie Benzol, Asbest, Blei, Nickel usw. eine carcinogene Wirkung zugeschrieben (5). Diese Stoffgruppen kann man aber nicht so einfach für die Entstehung kindlicher Malignome verantwortlich machen, da hier eine unmittelbare berufliche Exposition ausgeschlossen ist (6). Ein ursächlicher Zusammenhang läßt sich aber nicht ausschließen, wenn man an die Möglichkeit der transplazentaren Carcinogenese denkt (7). Aus verschiedenen Untersuchungen ist beispielsweise bekannt, daß Kinder, die intrauterin aus diagnostischen Gründen Röntgenstrahlen ausgesetzt waren, unter einem 1,5 fachen Risiko stehen, im Kindesalter ein Malignom zu entwickeln (8,9,10). Gegen diese Behauptung spricht allerdings die Tatsache, daß man bei Kindern in

Japan, deren Mütter während der Schwangerschaft ionisierenden Strahlen durch die Atombombenexplosionen ausgesetzt waren, keine erhöhte Leukämie-morbidität findet (11,12).

Auch bei Medikamenten rechnet man mit der Möglichkeit der transplazentaren Carcinogenese (13). So fand man 1971 heraus, daß Mädchen von Müttern, wo letztere während der Schwangerschaft Stilböstrol einnahmen, noch 14-20 Jahre später an einem Adenocarcinom der Scheide erkranken können (14). Dieses Beispiel zeigt, wie sich eine erfolgreiche Prävention erreichen läßt. Nachdem an über 200 Patienten der ursächliche Zusammenhang klar aufgezeigt werden konnte und man daraufhin die Anwendung dieser Substanz verbot, konnte die Entstehung dieses spezifischen Malignoms verhindert werden. Obwohl man in der Zwischenzeit auch für andere bösartige Erkrankungen Teilursachen weitgehend abklären konnte (z.B. Lungencarcinom), konnte man diese noch nicht im ausreichenden Maße eindämmen, da es oft an der nötigen Einsicht der Betroffenen fehlt (Raucher) (15).

Für zahlreiche weitere Medikamente wird eine carcinogene Wirkung diskutiert. Teilweise ist es auch gelungen, eine derartige Wirkung im Tierversuch nachzuweisen. An erster Stelle müssen hier die ver-

schiedensten Cytostatika aufgeführt werden (Methotrexat, alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid u.ä.) (16,17,18,19). Leider sind diese Substanzen unentbehrlich in der Therapie vieler kindlicher Malignome. Dennoch darf man nicht vergessen, daß sie in Verdacht stehen, selbst Malignome auslösen zu können. Tierversuche lassen sich aber nicht bedenkenlos auf den Menschen übertragen. An Tieren konnte beispielsweise die carcinogene Wirkung von Isoniazid bewiesen werden (20). Dennoch ist es für die Tuberkulosebehandlung unentbehrlich. Sicherlich muß man hier einen möglichen Schaden in Relation zum sicheren Nutzen setzen. Bei den bisher aufgeführten Beispielen läßt sich ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Ursache und der darauffolgenden Malignomentstehung erkennen. Kompliziert wird die Erforschung möglicher Ursachen, wenn man davon ausgeht, daß mehrere Carcinogene in "unterschwelliger" Dosierung an der Entstehung eines Malignoms beteiligt sind (Syncarcinogenese) (21). Eine nicht minder komplexe Reaktionsweise diskutiert man für die Wirkung von Phenothiazin. Erst durch chemische Reaktion im Magen soll das carcinogene Nitrosamin gebildet werden (22). Dies ist zugleich ein Beispiel für einen fließenden Übergang zwischen exogen und endogen bedingter Carcinogenese.

Eine bedeutende Rolle bei der exogen bedingten Carcinomentstehung schreibt man den Viren zu (23). Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre legen den Schluß nahe, daß Viren in Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämie, Carcinomen und Lymphomen stehen. Eine übliche Infektion kann dabei ausgeschlossen werden, da für Eltern, Geschwister oder Ärzte ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an Leukämie vorliegen müßte, was jedoch nicht bewiesen ist (24). Inwieweit man die erhobenen Befunde in ihrer Wertigkeit beurteilen darf, kann noch nicht abgesehen werden, da einzelne Koch'sche Postulate bei der Tumorentstehung nicht erbracht sind. Möglicherweise sind zahlreiche Virusteile (Genome), die man in Tumorzellen auffindet, nur Beiprodukte ("innocent bystanders"), die an der Tumorentstehung nicht unmittelbar beteiligt sind. Am wahrscheinlichsten ist es noch, daß das Epstein-Barr-Virus als Ursache für das Burkitt-Lymphom anzusehen ist (25,26).

Genetische Faktoren:

Eine sehr große Bedeutung an der Malignomentstehung bei Kindern muß man genetischen Faktoren beimessen. Streng zu unterscheiden ist dabei zwischen den seltenen hereditären Malignomen und den immer mehr

erkannten präneoplastischen Syndromen, die nur zu bestimmten Tumorerkrankungen disponieren. Für das doppelseitige Retinoblastom konnte eine autosomal-dominante Vererbung bewiesen werden. Dabei erkrankt jeweils die Hälfte der Kinder. Folgende erbliche präneoplastische Syndrome sind bekannt: Verschiedene Hamartome (Neurofibromatose, Tuberöse Sklerose, von Hippel-Lindau, multiple Exostosen), Genodermatosen (Dyskeratosis congenita, Xeroderma pigmentosum), Chromosomenabbruchsyndrome (Bloom-Fanconi-Syndrom), verschiedene Immunmangelkrankheiten, die eine Tumorentstehung begünstigen (27).

Ein wiederholtes Auftreten von Malignomen in einer Familie reicht nicht aus, um eine genetische Ursache zu beweisen. Individuelle Unterschiede der Umwelt dürfen nicht unberücksichtigt bleiben (28).

Man bedient sich unterschiedlicher Methoden, um die Ursachen von Krebserkrankungen zu erforschen: Tierexperimentelle Untersuchungen sollen verschiedene Fragen in Verbindung mit der Induktion von Tumoren klären.

Mikroskopisch-analytische Untersuchungen sollen Aussagen darüber erbringen, ob beispielsweise mikrobielle Erreger vorhanden sind oder etwa zusätzliche genetische Information vorliegt.

Epidemiologische Untersuchungen bestehen aus Krebs-

registern, dem Vergleich der Tumorfrequenzen in verschiedenen geographischen Regionen oder dem Vergleich der Tumorfrequenz bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen.

Zusätzliche Information liefert die Zwillingsforschung oder auch der Vergleich im Wandel der Tumorfrequenz von Einwanderern (USA, Israel) mit der Urbevölkerung (29).

Erkrankt ein Kind an Leukämie, so besteht ein Erkrankungsrisiko von 1:500 für die Geschwister. Dieses Risiko erhöht sich auf 1:80 für dizygote Zwillinge und auf 1:5 für monozygote Zwillinge (30). Unterschiedliche Manifestationszeitpunkte bei monozygoten Zwillingen lassen darauf schließen, daß außer genetischen Faktoren auch perinatale Faktoren an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sein müssen (31).

Derzeit geht man von der Annahme aus, daß etwa 80-90 % aller Tumoren durch Umwelteinflüsse verursacht sind. Der Beweis, ob dieser Prozentsatz auch bei Kindern diese Höhe erreicht, steht noch aus. Trifft dies zu, so liegt eine besonders kurze Latenzzeit zwischen der Einwirkung des Carcinogens und der Manifestation der Erkrankung vor. Unter diesem Aspekt müßte es einfacher sein als bei Erwachsenen, wo die Latenzzeit Jahrzehnte dauern soll,

einen Kausalzusammenhang zwischen einwirkender Noxe und dem entstandenen Malignom aufzudecken. Die kurze Latenzzeit könnte möglicherweise mit einer erhöhten Empfindlichkeit von foetalem Gewebe gegenüber carcinogenen Stoffen erklärt werden (transplazentare Carcinogenese) (32).

II. FRAGESTELLUNG

Der vorliegende Fragebogen sollte untersucht werden auf seine Wertigkeit, Informationen über die prädiagnostische Phase einiger kindlicher Tumorerkrankungen zu liefern. Dabei geht es zunächst um folgende einfache Fragen:

1. Wieviele Fragebögen werden in auswertbarer Form zurückgeschickt?

Da die Tumorerkrankung mancher Patienten schon über 10 Jahre zurückliegt, ist zu erwarten, daß man bei einer Befragung unmittelbar nach Diagnosestellung mehr beantwortete Fragebögen zurückerhalten würde.

2. Welche Fragen werden nicht beantwortet, sind mißverständlich oder werden von allen Befragten gleich beantwortet?

3. Läßt sich bei den einzelnen Tumorgruppen eine Häufung gleicher Beantwortung beobachten?

Da ein Vergleich mit einem Normalkollektiv fehlt bzw. die Probanden in verschiedener Weise selektioniert sind, soll dokumentiert werden, ob sich bei Tumoren mit vermutlich unterschiedlicher Ätiologie signifikante Unterschiede zeigen. Da zu erwarten ist, daß die Zahl der Patienten in den einzelnen Gruppen zu klein ist, sollen Tumorgruppen mit eventuell ähnlicher Ätiologie zusam-

mengefaßt werden.

Zu erwarten ist, daß mögliche Hinweise auf die Ätiologie kindlicher Malignome gegeben werden und daß mit der gewonnenen Erfahrung verbesserte Fragebögen bei einem größeren Patientenkollektiv eingesetzt werden können (direkt nach Diagnosestellung).

FRAGEBOGEN

Anschrift des Erziehungsberechtigten des Patienten
bei Feststellung der Krankheit:

Name
Vorname
Straße
Wohnort

Angaben zum Patienten (erkranktes Kind)

Name
Vorname
Geburtsstag
Geburtsort

Jetziger Wohnsitz

Straße
Wohnort
Kreis
Regierungsbezirk
ungefähre Einwohnerzahl
Wo hat der Patient seit Geburt gelebt?

	Postleit- zahl	Wohnort	von	bis
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				

Angaben zur leiblichen Mutter des Patienten

Name
Vorname
Wohnort im Jahr vor der Schwangerschaft mit dem
Patienten

Wohnort während der Schwangerschaft

.....
 Jetziger Wohnort

Straße

Wohnort

Fragen an die leibliche Mutter des Patienten

(Zutreffendes bitte ankreuzen!)

Wie groß sind Sie? cm

Welches Gewicht hatten Sie vor der

Schwangerschaft? kg

Welches Gewicht hatten Sie nach

der Entbindung? kg

Waren Sie berufstätig?

a) im Jahr vor der Schwangerschaft? ja ☐ nein ☐

b) während der Schwangerschaft? ja ☐ nein ☐

wenn ja, bis zu welchem Schwangerschafts-
 monat ...ter Monat

Beruf (Art der Tätigkeit bitte genau aufführen!)

a) im Jahr vor der Schwangerschaft

.....

b) während der Schwangerschaft

.....

Durfte an Ihrem Arbeitsplatz geraucht werden?

a) im Jahr vor der Schwangerschaft? ja ☐ nein ☐

b) während der Schwangerschaft? ja ☐ nein ☐

Wieviele Zigaretten rauchten Sie durchschnittlich pro Tag

a) im Jahr vor der Schwangerschaft?Stück

b) während der Schwangerschaft?Stück

Wieviele Personen lebten in Ihrer Wohnung?

a) im Jahr vor der Schwangerschaft?

b) während der Schwangerschaft?

Wieviele von diesen Personen rauchten?

a) im Jahr vor der Schwangerschaft?

b) während der Schwangerschaft?

Nennen Sie Medikamente ein?

a) 1m Jahr vor der Schwangerschaft ja ☐ nein ☐

b) während der Schwangerschaft ja ☐ nein ☐

nenn ja, welche?

a) 1m Jahr vor der Schwangerschaft

Name des Medikaments (so genau wie möglich)	Menge bitte angeben (z.B.tägl. 1 Tabl. oder 1 mal pro Monat)
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

b) während der Schwangerschaft

Name des Medikaments (so genau wie möglich)	Menge bitte angeben (z.B.tägl.1Tabl. oder 1mal pro Monat)
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

Welche Menge alkoholhaltiger Getränke tranken Sie?

a) 1m Jahr vor der Schwangerschaft

Getränkeart	Menge bitte angeben (z.B.0,5l pro Tag)
Bier	
Wein	
Likör, Schnaps	
Sonstiges:	

b) während der Schwangerschaft

Getränkeart	Menge bitte angeben (z.B.0,5l pro Tag)
Bier	
Wein	
Likör, Schnaps	
Sonstiges	

Wohnten Sie in der Nähe einer vielbefahrenen Straße oder Autobahn? Wann, ja, tragen Sie bitte die ungefähre Entfernung ein.

a) im Jahr vor der Schwangerschaft: ja ☐Meter ☐ nein

b) während der Schwangerschaft: ja ☐Meter ☐ nein

Befand sich in der Nähe Ihrer Wohnung Industrie mit Abgasen? Falls ja, welche Art von Industrie (z.B. chemische Fabrik, Müllverbrennung, Kohlekraftwerk)

a) im Jahr vor der Schwangerschaft: ja ☐Meter ☐ nein

b) während der Schwangerschaft: ja ☐Meter ☐ nein

Haben Sie Ihr Kind gestillt? Falls ja, etwa wie lange?

ja ☐ Wochen ☐ nein

Hatten Sie eine eigene Trinkwasserversorgung?

a) im Jahr vor der Schwangerschaft ja ☐ nein ☐

b) während der Schwangerschaft ja ☐ nein ☐

Haben Sie regelmäßig Milch aus eigener Landwirtschaft bzw. direkt vom Bauer bezogen?

a) im Jahr vor der Schwangerschaft ja ☐ nein ☐

b) während der Schwangerschaft ja ☐ nein ☐

Falls die obige Frage mit ja beantwortet wurde, beantworten Sie bitte nach Möglichkeit auch die beiden folgenden Fragen:

Wurden die Kühe mit Silofutter gefüttert? ja ☐ nein ☐

Wurden in dieser Landwirtschaft Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt? ja ☐ nein ☐

Verwenden Sie im eigenen Garten bzw. in der eigenen Landwirtschaft Schädlingsbekämpfungsmittel? ja ☐ nein ☐

Wie häufig haben Sie im Jahr vor der Schwangerschaft folgende Speisen gegessen?

	selten	regelmäßig	oft
Geräuchertes aus der Metzgerei	☐	☐	☐
Selbstgeräuchertes	☐	☐	☐
Salami	☐	☐	☐
Schinken	☐	☐	☐
Äpfel, Birnen	☐	☐	☐
Orangen, Mandarinen	☐	☐	☐
Salate, Gemüse	☐	☐	☐
Mayonnaise	☐	☐	☐
Dosennahrung, Konserven	☐	☐	☐
Schokolade, Lebkuchen, Nüsse	☐	☐	☐

Wie häufig haben Sie während der Schwangerschaft folgende Speisen gegessen?

	selten	regelmäßig	oft
Geräuchertes aus der Metzgerei	☐	☐	☐
Selbstgeräuchertes	☐	☐	☐
Salami	☐	☐	☐
Schinken	☐	☐	☐
Äpfel, Birnen	☐	☐	☐
Orangen, Mandarinen	☐	☐	☐
Salate, Gemüse	☐	☐	☐
Mayonnaise	☐	☐	☐
Dosennahrung, Konserven	☐	☐	☐
Schokolade, Lebkuchen, Nüsse	☐	☐	☐

Fragen zur Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft
und des Kindes vor Feststellung der Krankheit

Kauften Sie Nahrungsmittel regelmäßig auf Vorrat ein?

ja ☐ nein ☐

Falls ja, war der Vorratsraum trocken oder feucht?

trocken ☐ feucht ☐

Besaßen Sie einen Kühlschrank?

ja ☐ nein ☐

Wie verhielten Sie sich bei leicht angesommelter Nahrung
(z.B. Brot)? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)

Das Nahrungsmittel wurde nicht gegessen ☐

Der Schimmel wurde entfernt ☐

Das Nahrungsmittel wurde trotz leichten Schimmels gegessen ☐

Wieviele Stuhlentleerungen hatten Sie durchschnittlich
pro Woche?

a) im Jahr vor der Schwangerschaftmal

b) während der Schwangerschaftmal

Bis zu welchem Lebensmonat wurde Fertignahrung (Gläschen) gegeben?

... ter Lebensmonat keine Gläschen ☐

Wie häufig hat das Kind folgende Speisen gegessen?

	selten	regelmäßig	oft
Geräuchertes aus der Metzgerei	☐	☐	☐
Selbstgeräuchertes	☐	☐	☐
Salami	☐	☐	☐
Schinken	☐	☐	☐
Äpfel, Birnen	☐	☐	☐
Orangen, Mandarinen	☐	☐	☐
Salate, Gemüse	☐	☐	☐
Mayonnaise	☐	☐	☐
Dosennahrung, Konserven	☐	☐	☐
Schokolade, Lebkuchen, Nüsse	☐	☐	☐

Wie oft erhielt das Kind pro Jahr Fieberzäpfchen? ca...mal nie ☐

Hat das Kind in Räumen geschlafen, in denen öfters geraucht wurde?

ja ☐ nein ☐

III. METHODIK

Mütter, deren Kinder innerhalb des Zeitraumes von 1968 - 1978 wegen maligner Erkrankungen an der Universitätskinderklinik Erlangen behandelt wurden, erhielten einen Fragebogen zugesandt. Insgesamt wurden 278 Fragebögen verschickt (Anfang September 1978). Zur Auswertung sollten diejenigen Fragebögen herangezogen werden, welche bis zum 1.12.1978 beantwortet vorlagen. Wir erhielten 170 Bögen ausgefüllt zurück. Von ihnen konnten nur 156 bearbeitet werden, da der Rest zu lückenhaft beantwortet war.

Zunächst wurden die erhobenen Daten in Zahlen verschlüsselt:

- Geburtsdatum
- Diagnose
 - 1 Leukämie
 - 2 Wilms tumor
 - 3 Rhabdomyosarkom
 - 4 Neuroblastom
 - 5 Hodgkin-Lymphom
 - 6 Non-Hodgkin-Lymphom
 - 7 Histiozytose X
 - 8 Medulloblastom
 - 9 Hirntumor

10 Osteosarkom

11 Ewing-Sarkom

12 Sonstige

Wohnort seit Geburt:

Postleitzahl, Ortsgröße in 1000 Einwohnern, Wohn-
dauer in Monaten

Wohnort der Mutter:

vor der Schwangerschaft

während der Schwangerschaft

jetziger Wohnort

Ortsgröße jeweils in 1000 Einwohnern

- Größe der Mutter in cm

- Gewicht der Mutter vor und nach der Entbindung
in kg

- Rauchen am Arbeitsplatz:

1 = ja

2 = nein

- Berufstätigkeit der Mutter:

vor der Schwangerschaft

während der Schwangerschaft

bis zu welchem Monat

1 = ja

2 = nein

Berufe

1 Hausangestellte

2 Büroangestellte

- 3 Buchbinderin
 - 4 Bäuerin
 - 5 Nahrungsmittelverkäuferin
 - 6 Fabrikarbeiterin
 - 7 Näherin
 - 8 Lederverarbeitung
 - 9 Textilverkäuferin
 - 10 Krankenhauswesen
 - 11 Putzfrau
 - 12 Gastwirtin
 - 13 Friseurin
 - 14 Lehrerin
- Rauchen und Zigarettenkonsum (Menge/Tag):
- 1 = ja
- 2 = nein
- jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft
- Anzahl der Wohnungsmitbewohner, davon Zahl der Raucher jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft
- Medikamenteneinnahme:
- 1 = ja
- 2 = nein
- jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft
- die Art der Medikamente wurde mit der Renten Liste

verschlüsselt

Angabe der Zahl der Einzeldosen

- Alkoholkonsum in g/Monat:

1 Liter Bier entspricht 40 g Alkohol

1 Liter Wein entspricht 80 g Alkohol

jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft

- Entfernung der Wohnung von einer vielbefahrenen Straße in m jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft

- Industrieanlagen in Wohnungsnähe:

1 = ja

2 = nein

Angabe der Entfernung in m

jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft

Art der Industrie

1 Gipswerk

2 Kohlekraftwerk

3 Bleikristallfabrik

4 Brauerei

5 Chemische Fabrik

- Stillen:

00 = nein

Angabe der Dauer in Wochen

- eigene Trinkwasserversorgung:

1 = ja

2 = nein

jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft

- Genuß von Milch unmittelbar vom Bauern:

1 = ja

2 = nein

jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft

- wurden die Kühe mit Silofutter gefüttert:

1 = ja

2 = nein

- Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln im eigenen Garten und in der Landwirtschaft:

1 = ja

2 = nein

- Ernährung der Mutter vor und während der Schwangerschaft:

Geräuchertes

Salami

Schinken

Äpfel, Birnen

1 = selten

Orangen, Mandarinen

2 = regelmäßig

Salat, Gemüse

3 = oft

Mayonnaise

Dosennahrung, Konserven

Schokolade, Lebkuchen, Nüsse

- Vorratshaltung:
 - 1 = ja
 - 2 = nein
- Lagerung:
 - 1 = trocken
 - 2 = feucht
- Kühlschrank:
 - 1 = ja
 - 2 = nein
- Verzehr schimmeligem Nahrungsmittel:
 - 1 = wurden nicht gegessen
 - 2 = Schimmel wurde entfernt
 - 3 = Schimmel wurde gegessen
- Anzahl der Stuhlentleerungen pro Woche:
 - jeweils für die Zeit vor und während der Schwangerschaft
- Ernährung des Kindes:
 - Fertignahrung bis zu welchem Monat
 - 00 = überhaupt keine Fertignahrung
 - Verschlüsselung der Speisen wie bei der Mutter
- Menge der Fieberzäpfchen pro Jahr
- Schlaf des Kindes in rauchigen Räumen:
 - 1 = ja
 - 2 = nein

Die verschlüsselten Angaben wurden auf besonderen Bögen festgehalten. Anschließend wurden die Angaben

auf Lochkarten übertragen. Dabei ergaben sich pro Fall fünf Lochkarten.

Mithilfe eines Computers wurde ein Ausdruck aller eingegebener Daten erstellt. Auf die korrigierten Angaben wurde das SPSS-Programm angewandt (SPSS= statistical package for sociological sciences).

Dabei sollten die Daten folgender Diagnosegruppen miteinander verglichen werden:

Leukämie - Wilmstumor

Leukämie - Hirntumor

Leukämie, Hodgkin-, Non-Hodgkin-Lymphom,

Histiozytose X - alle anderen Tumorgruppen.

Folgende Fragen sollten in dieser Arbeit behandelt werden:

- Rauchen am Arbeitsplatz

Rauchen vor und während der Schwangerschaft

Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten

- Medikamentenkonsum vor und während der Schwangerschaft

Einnahme von Fieberzäpfchen

- Berufstätigkeit während der Schwangerschaft

- Wohnortgröße der Mutter während der Schwangerschaft

Wohnortgröße des Kindes nach Geburt

- Entfernung der Wohnung von einer vielbefahrenen

Straße

- Entfernung der Wohnung von Industrieanlagen mit Abgasen
- Luftverschmutzung im Schlafzimmer des Patienten.

IV. ERGEBNISSE

1. Bedeutung der Ortsgröße

a) nach der Geburt

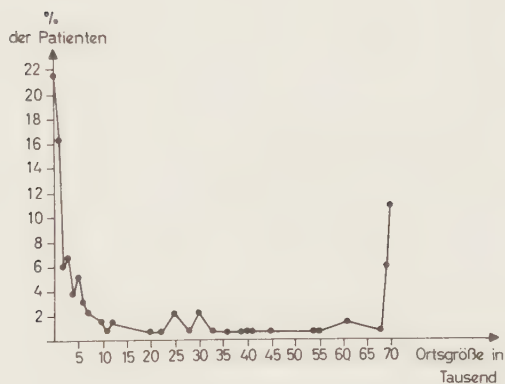


Abb. 1: Wohnortgröße aller Patienten in je 1000 Einwohner.

Betrachtet man die Größe der Orte, in denen die Patienten vor Diagnosestellung lebten, so fällt auf, daß 37,8 % der Patienten in Dörfern lebten, die weniger als 1 500 Einwohner zählten.

Im Bereich zwischen 1 500 und 70 000 Einwohner treten keine auffälligen Häufungen auf. Bei einer bestimmten Ortsgröße wohnten nie mehr als 6,7 % der Patienten, sondern gleichbleibend zwischen

1 und 2 %.

Faßt man die Patienten, die in Städten mit mehr als 70 000 Einwohnern wohnten, zusammen, so finden sich dort 11,1 % der Patienten.

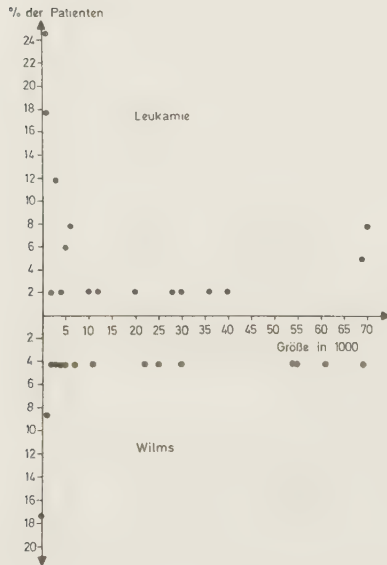


Abb. 2: Vergleich der Wohnortgröße von Leukämiepatienten mit Wilmstumorpatienten.

Vergleicht man die Größe der Wohnorte der Leukämiepatienten mit der von Wilmstumorkindern, so findet man für die Wilmstumorpatienten nicht mehr die ausgesprochene Häufung in kleinen Orten.

Leukämie : 43,1 % in Orten mit weniger als
1 500 Einwohnern

Wilmstumor: 26,1 % in Orten mit weniger als
1 500 Einwohnern

17,4 % der Wilmstumorpatienten lebten in Städten
mit mehr als 70 000 Einwohnern, während es bei
den Leukämiepatienten nur 7,8 % waren.

Bei den Hirntumorpatienten fällt auf, daß 50,0 %
von ihnen in Orten mit weniger als 1 500 Ein-
wohnern lebten; die andere Hälfte dagegen wohnte
in Städten mit mehr als 70 000 Einwohnern.

b) während der Schwangerschaft

Die meisten Patienten lebten in der prädia-
gnostischen Phase am gleichen Wohnort, an dem
auch ihre Mütter die Schwangerschaft ausgetragen
hatten. Deshalb ergibt sich ein ähnliches Bild
wie unter a).

Auffallend viele Mütter wohnten während der
Schwangerschaft in Orten bis zu 1 500 Einwohnern
(38,1 %), 13,2 % in Städten mit mehr als 70 000
Einwohnern.

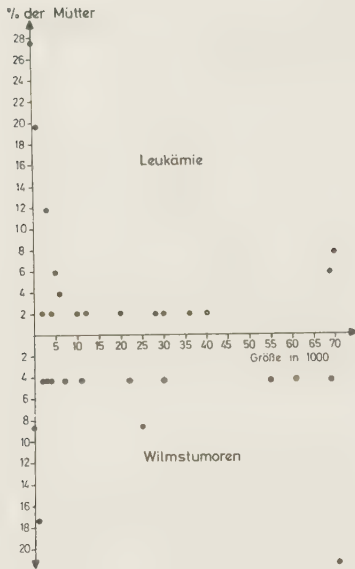


Abb. 3: Vergleich der Wohnortgröße der Mütter während der Schwangerschaft von Leukämie- und Wilmstumorpacienten.

Auf eine ähnliche Verteilung trifft man bei den Leukämiepatienten. Wiedcrum fehlt bei den Wilmstumorpatienten dieser hohe Anteil der Patienten aus kleinen Wohnorten.

Leukämie : 47,1 %

Wilmstumor: 26,1 %

Von den Wilmstumorpatienten lebten mehr Mütter
während der Schwangerschaft in Städten mit mehr
als 70 000 Einwohnern.

Leukämie : 7,7 %

Wilmstumor: 21,7 %

2. Rauchgewohnheiten

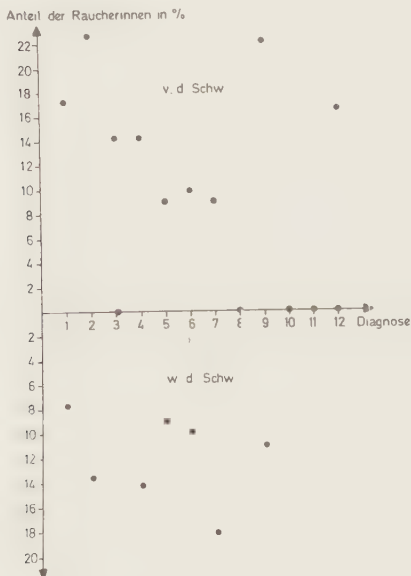


Abb. 4: Vergleich des Raucherinnenanteils vor
und während der Schwangerschaft für alle
Diagnosegruppen.

Aus den Abbildungen geht hervor, daß die Mütter der Patienten vor und während der Schwangerschaft annähernd gleichviel geraucht haben.

Der Anteil der Raucherinnen ist bei den Müttern von Kindern mit der Diagnose Wilms-Tumor am höchsten (22,7 % rauchten vor der Schwangerschaft; 13,6 % rauchten während der Schwangerschaft), gefolgt von den Müttern der Hirntumorpatienten mit einem Raucherinnenanteil von 22,2 % vor der Schwangerschaft und 11,1 % während der Schwangerschaft. Niedriger ist der Anteil der Raucherinnen unter den Müttern von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten (ungefähr 10 %). Versucht man eine Aussage über die Höhe des täglichen Zigarettenkonsums zu machen, so kommt man zu folgendem Ergebnis: der Großteil der Mütter rauchte pro Tag 5 bis 6 Zigaretten.

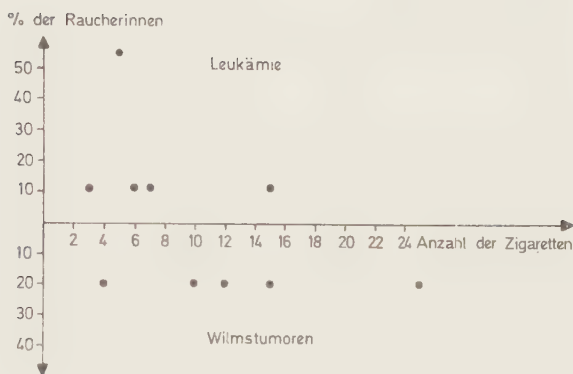


Abb. 5: Vergleich des täglichen Zigarettenkonsums vor der Schwangerschaft von Müttern der Leukämiepatienten mit Müttern von Wilmstumorpateinten.

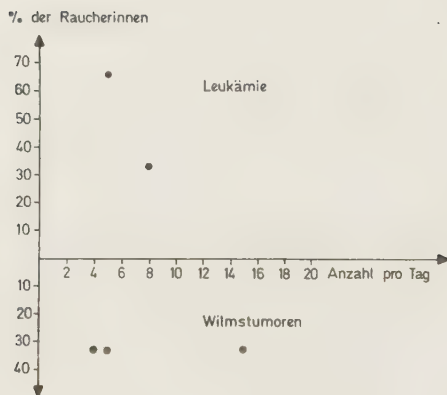


Abb. 6: Vergleich des täglichen Zigarettenkonsums während der Schwangerschaft von Müttern der Leukämiepatienten mit Müttern von Wilmstumorpatienten.

Ein besonders hoher täglicher Zigarettenkonsum fand sich bei den Müttern von Kindern mit Wilms- und Hirntumoren. Mütter von Wilmstumorpatienten rauchten durchschnittlich 16 Zigaretten/Tag, Mütter von Hirntumorpatienten rauchten 10 Zigaretten/Tag im Vergleich zu den Müttern von Leukämiepatienten, die nur etwa 6 Zigaretten/Tag rauchten.

Besachtlich ist auch die Tatsache, daß 20 % der Raucherinnen von Kindern mit Wilmstumoren täglich 25 Zigaretten rauchten, während 11 % der Mütter von Kindern mit Leukämie als Höchstmenge 15 Zigaretten angaben.

Insgesamt ergab sich folgendes Bild: Sowohl der Anteil der Raucherinnen als auch die durchschnittlich gerauchte Anzahl an Zigaretten pro Tag ist bei den Müttern von Wilms- und Hirntumorphatienten am höchsten.

Bei der Frage, ob am Arbeitsplatz der Mutter geraucht werden durfte, ergeben sich keine besonderen Unterschiede bei den einzelnen Tumortypen.

3. Medikamenteneinnahme

a) Mutter

Obwohl in der durchschnittlichen Bevölkerung während der Schwangerschaft weniger Medikamente eingenommen werden als außerhalb der Schwangerschaft, ergab sich für unsere Patienten, daß die Mütter von 11 der insgesamt 12 Diagnosegruppen während der Schwangerschaft gleichbleibend viel oder sogar noch mehr Medikamente einnahmen. 24,8 % der Mütter nahmen vor der Schwangerschaft Medikamente ein, 31,0 % während der Schwangerschaft.

Für die einzelnen Diagnosen ergibt sich folgendes Bild:

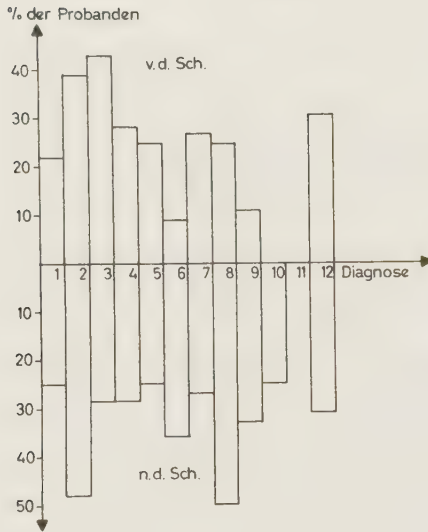


Abb. 7: Vergleich der Medikamenteneinnahme vor und während der Schwangerschaft für alle Diagnosegruppen.

Der Anteil der Mütter, die vor der Schwangerschaft Medikamente einnahmen, liegt am höchsten bei folgenden Diagnosen:

Rhabdomyosarkom	42,9 %
-----------------	--------

Wilmstumor	39,1 %
------------	--------

Für die Zeit während der Schwangerschaft liegen folgende Diagnosen an der Spitze:

Medulloblastom	50,0 %
----------------	--------

Wilmstumor	47,8 %
------------	--------

Non-Hodgkin-Lymphom	36,4 %
---------------------	--------

Nur die Mütter von Kindern mit Rhabdomyosarkomen nahmen während der Schwangerschaft weniger Medikamente ein als vorher.

Der erhöhte Medikamentenkonsum während der Schwangerschaft ist besonders deutlich bei folgenden Gruppen:

Non-Hodgkin-Lymphom	+ 25,3 %
---------------------	----------

Medulloblastom	+ 25,0 %
----------------	----------

Osteosarkom	+ 25,0 %
-------------	----------

Hirntumor	+ 22,2 %
-----------	----------

Auffällig ist weiterhin, daß die Mütter von Kindern mit Leukämie vor und während der Schwangerschaft wesentlich weniger Medikamente einnahmen als die Mütter von Kindern mit Wilms-tumoren.

Betrachtet man die einzelnen Medikamentengruppen, die eingenommen wurden, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

- Mütter von Leukämiepatienten nahmen vor der Schwangerschaft reichlich Analgetika, während sie derartige Medikamente während der Schwangerschaft sehr viel seltener einnahmen;
- Diese Reduzierung der Analgetika trifft auch für die Mütter mit Wilmstumorpatienten zu. Charakteristisch ist hier jedoch eine Zunahme der Medikamentengruppen 66 000 und 14 000 (Neuraltherapeutika und Antiepileptika).

b) Fieberzäpfchen

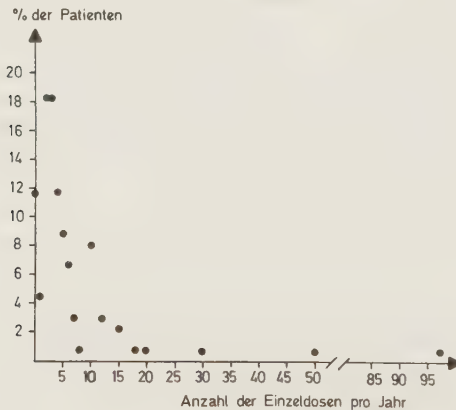


Abb. 8: Verteilung der Einzeldosen für alle Patienten.

Höhere Dosen wurden nur ganz vereinzelt verabreicht. Je höher die Dosen werden, umso geringer wird der Anteil der Kinder, die solche Dosen erhielten. Nur 27 % der Kinder bekamen pro Jahr mehr als 5 Einzeldosen.

Vergleicht man die Häufigkeit der Fieberzäpfchenverabreichung unter den einzelnen Diagnosegruppen, so findet man keine auffälligen Unterschiede.

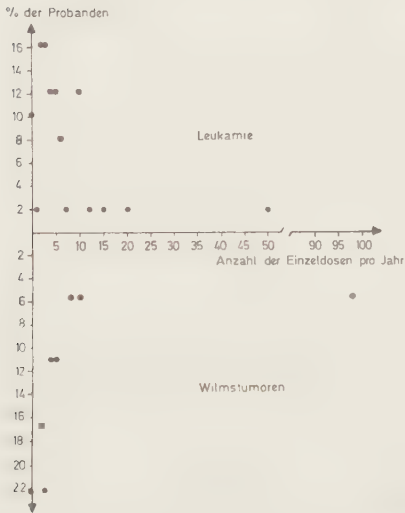


Abb. 9: Vergleich der Einzeldosen von Fieberzäpfchen zwischen Leukämie- und Wilms-tumorpatienten.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in allen Diagnosegruppen mit Ausnahme der Osteosarkom- und Histiozytosepatienten die Kinder nahezu alle Fieberzäpfchen verabreicht bekamen, während dies bei den letztgenannten nur in 66 % der Fall war.

4. Berufstätigkeit der Mutter während der Schwangerschaft

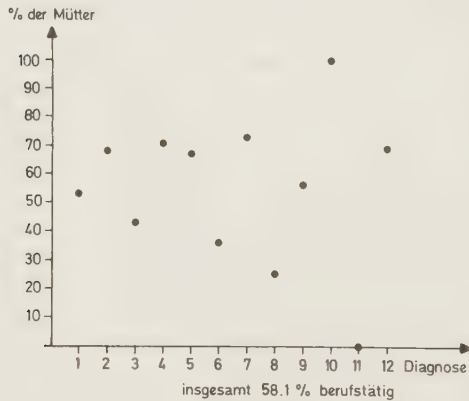


Abb. 10: Vergleich der Häufigkeit der Berufstätigkeit der Mütter für alle Diagnosegruppen.

Die Angaben zur Berufstätigkeit sind starken Schwankungen unterworfen. So ergab sich, daß die Mütter von Patienten mit Osteosarkom zu 100 % berufstätig waren, während die Mütter von Patienten mit Ewing-Sarkom während der Schwangerschaft keinen Beruf ausübten. Der Durchschnittswert für die Berufstätigkeit während der Schwangerschaft liegt bei 58,1 % der Mütter. Die übrigen Werte schwanken zwischen 72,7 % (Histiozytose) und 25,0 % (Medulloblastom).

Die Mütter von Kindern mit Leukämie waren weniger berufstätig als die Mütter von Kindern mit Hirn- und Wilms Tumoren.

Leukämie	52,8 %
Hirntumor	55,6 %
Wilms tumor	68,2 %

Die Verteilung der einzelnen Berufe sieht folgenderweise aus:

Insgesamt	22,0 % Fabrikarbeiterin
	18,0 % Büroangestellte
	17,0 % Bäuerin
Leukämie	20,7 % Büroangestellte
	17,2 % Bäuerin
	17,2 % Fabrikarbeiterin

Wilmstumor	35,7 %	Fabrikarbeiterin
	28,6 %	Büroangestellte
	14,3 %	Näherin
Hirntumor	40,0 %	Bäuerin
	20,0 %	Fabrikarbeiterin
	20,0 %	Büroangestellte

5. Bedeutung der Industrie- und Fahrzeugabgase

Nur 39 der 156 Eltern machten Angaben über die Entfernung ihrer Wohnung von einer vielbefahrenen Straße. Allerdings wohnten von den 39 74,4 % nur 100 m von einer solchen entfernt.

Insgesamt nur 13 Angaben erhielten wir auf die Frage nach Industrieanlagen in der unmittelbaren Umgebung.

3,3 % der Tumorpatienten schliefen in rauchigen Räumen.

V. DISKUSSION

Die Hinweise, daß Umweltcarcinogenen an der Entstehung maligner Tumoren eine maßgebliche Bedeutung beigemessen werden muß, häufen sich. Derzeit rechnet man damit, daß etwa 80 - 90 % der Tumoren des Erwachsenenalters durch Umwelt- und Nahrungscarinogene hervorgerufen werden (33). Die Zeitdauer zwischen Einwirkung des Carcinogens und der Manifestation des malignen Tumors beträgt ungefähr zwanzig Jahre. Diese lange Latenzzeit erschwert die Aufklärung eines kausalen Zusammenhanges zwischen Einwirkung einer Noxe und der daraus resultierenden Erkrankung. Zwischen Rauchen und bösartigen Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes oder Lungenkrebs gilt dieser Zusammenhang als erwiesen (34,35). Krebs ist jedoch nicht nur eine Erkrankung des Alters, sondern auch die zweithäufigste Todesursache im Kindesalter (36,37,38), jedoch ist die Latenzzeit wesentlich kürzer. Berücksichtigt man die Möglichkeit der transplazentaren Carcinogenese, so muß man damit rechnen, daß verschiedene Tumoren schon in utero induziert werden (39,40), bedingt durch eine erhöhte, pathologische Reaktionsbereitschaft von foetalem Gewebe (41,42). Die relativ kurze Latenzzeit erlaubt es unter Umständen, Zusammen-

hänge zwischen Einwirkung carcinogener Noxen und Induktion kindlicher Malignome leichter aufzuklären als bei Malignomen von Erwachsenen.

Ein Beweis dafür, daß ein Teil der kindlichen Tumoren vorgeburtlich verursacht sein muß, wurde bereits erbracht: die Entstehung von Vaginalkarzinomen bei Mädchen, deren Mütter während der Schwangerschaft Diäthylstilböstrol zur Abortverhütung erhielten.

Zahlreiche Tierexperimente untermauern die Hypothese der pränatalen Tumorinduktion:

- Zunahme von Lungenadenomen bei den Nachkommen von trächtigen Mäusen, deren Haut während der Schwangerschaft mit Teer bepinselt worden war (43);
- Alkylnitrosoharnstoff führt nach pränataler Einwirkung hundertprozentig zu malignen neurogenen Tumoren bei Ratten (44);

Diese Versuche stützen die Ansicht, daß der hohe Anteil der kindlichen Nerventumoren (24 %) auch durch pränatale Exposition verursacht sein könnte. Ivankovic (45) konnte zeigen, daß das Nervengewebe fetaler Ratten 50 mal empfindlicher auf Alkylnitrosoharnstoff reagiert als das Nervengewebe erwachsener Ratten. Dies macht deutlich, daß selbst geringe Spuren carcinogener Substanzen, die beim Erwachsenen keinen schädigenden Einfluß ausüben, bei den Nachkommen Krebs erzeugen können, wenn sie

während der Gravidität dem Muttertier verabreicht werden.

Der Fragebogen soll beitragen, mehr über die Zusammenhänge zwischen Umweltcarcinogenen und Induktion von Malignomen herauszufinden. Insbesondere soll damit geprüft werden, ob bestimmte Umweltcarcinogene auch für die Entwicklung kindlicher Tumoren verantwortlich sind.

Unsere Ergebnisse geben einen Hinweis auf Faktoren, die möglicherweise an der Entwicklung von Tumoren beteiligt sind. Sie dürfen jedoch nur als Hinweis gewertet werden. Die retrospektive Befragung ist aber eine erste Möglichkeit, epidemiologische Daten über kindliche Tumoren zu erheben (46).

Bei der Auswertung der Fragebogen zeigte sich, daß dieser in vielerlei Hinsicht verbesserungsfähig ist: Bedeutung des Zeitfaktors:

Bei unserer Untersuchung war die Zeit zwischen Befragung und Diagnosestellung zu lang. Sie betrug bis zu fünfzehn Jahren. Den Eltern fehlte daher oft die Motivation, den Fragen genügend Aufmerksamkeit zu schenken, da sie nicht mehr unter dem unmittelbaren Einfluß der akuten Erkrankung standen, weil ein Teil der Kinder als geheilt betrachtet werden kann oder weil ein Großteil in der Zwischenzeit verstorben ist.

Viele Fragen bezogen sich auf die Schwangerschaft mit dem Patienten. Da diese manchmal bis zu zwanzig Jahren zurücklag, war es verständlich, wenn die Eltern manche Daten nicht mehr genau in Erinnerung hatten bzw. zu manchen Fragen überhaupt keine Angaben mehr machen konnten (z.B. Medikamentendosis). Zur Verbesserung der Befragung sollten die Eltern sofort nach Diagnosestellung über den Verlauf der Schwangerschaft ausführlich und sorgfältig durch einen Arzt befragt werden. Nicht über eine Briefaktion, sondern im direkten Gespräch sollte diese Befragung erfolgen. Nur so kann man exakte Daten erheben, welche möglichst in einem Krebsregister gespeichert werden sollten.

Auswertung des Fragebogens:

Dieser muß weiter ausgebaut und verbessert werden. Viele Fragen müssen konkretisiert werden, andere müssen hinzugefügt werden. Bei der Frage nach der Berufstätigkeit der Mutter muß angegeben werden, ob die Tätigkeit im Haushalt oder in der Landwirtschaft als Beruf zu bezeichnen ist, da von Bäuerinnen häufig eine Berufstätigkeit verneint wurde. Auf dem Fragebogen muß eine Liste von verschiedenen Berufen angegeben werden, in die sich die Mütter einordnen können.

Die Angaben zum Rauchverhalten müssen unter dem

Aspekt gesehen werden, daß Mütter meist wissen, daß Rauchen in der Schwangerschaft schädlich ist und daher die tatsächlich konsumierte Menge verschweigen. Insgesamt wurde daher wahrscheinlich die Zahl der täglich gerauchten Zigaretten zu niedrig angegeben. Die Frage nach der Anzahl der Mitbewohner des Hauses oder der Wohnung erscheint nur sinnvoll, wenn man gleichzeitig die Größe der Wohnfläche erfragt, denn allein von Bedeutung ist die Konzentration bestimmter Schadstoffe (Nikotin) in der Wohnung.

Angaben zur Einnahme von Medikamenten und zur Höhe ihrer Dosierung lassen sich leichter erheben, wenn die Zeit zwischen Befragung und Diagnosestellung kürzer ist. Die Mütter unserer Patienten konnten zwar angeben, ob sie überhaupt im Verlauf der Schwangerschaft Medikamente einnahmen; nur wenige konnten sich noch an die Namen der Medikamente bzw. ihre Dosierung erinnern.

Der Ausdruck "vielbefahrene Straße" unterliegt der persönlichen Wertung des Befragten bzw. ist die Antwort von seiner persönlichen Empfindlichkeit abhängig. Manche betrachten eine Autobahn als vielbefahrene Straße, andere eine Kreisstraße. Dieselbe Problematik trifft für die Frage nach Industrieanlagen mit Abgasen zu. Nur in ganz vereinzelten Fällen wurden hierzu Angaben gemacht. In Zukunft

müßte man eine Liste von möglichen Entfernungen vorgeben, auf der dann nur die zutreffende angekreuzt werden muß.

Der Fragebogen sollte um verschiedene Fragen erweitert werden:

- Röntgenbestrahlung des Patienten in utero bzw. in der prädiagnostischen Zeit
- Infektionskrankheiten der Mutter während der Schwangerschaft mit dem Patienten
- Tumorerkrankungen von Geschwistern oder anderen Familienangehörigen
- Vorliegen einer Zwillingsgeburt
- besondere Schwierigkeiten bei der Geburt
- besondere Auffälligkeiten während der Schwangerschaft (Gestosen)
- Dauer zwischen Geburt und Diagnosestellung

Fehlende Kontrollgruppe:

Die Beurteilung der Ergebnisse wird erschwert durch das Fehlen einer "normalen" Vergleichsgruppe. Es sind keine Aussagen möglich, ob der Vergleich des Verhaltens von Müttern mit Tumorkranken mit Müttern von gesunden Kindern während der Schwangerschaft bestimmte Unterschiede zeigen würde. Es gibt keine Angaben, wieviele Mütter von gesunden Kindern während der Schwangerschaft rauchen oder ob sie ihre Schwangerschaft vorwiegend in Dörfern

oder in Städten austragen.

In Zukunft müssen auch Daten über die Schwangerschaften mit gesunden Kindern erhoben werden, um charakteristische Unterschiede im Vergleich mit Tumorpatienten zu erkennen.

z.B. Wieviel Prozent der Frauen sind während der Schwangerschaft berufstätig?

Wieviel Prozent der Frauen nehmen während der Schwangerschaft Medikamente ein und welche?

Statistische Probleme:

Ein Patientengut von 156 ist sicherlich zu klein, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. Außerdem sind die Fallzahlen für die einzelnen Diagnosegruppen nur gering und untereinander zu stark schwankend.

Leukämie	53
Wilmstumor	23
Rhabdomyosarkom	7
Neuroblastom	7
Hodgkin-Lymphom	12
Non-Hodgkin-Lymphom	11
Histiozytose X	11
Medulloblastom	4
Hirntumor	9
Osteosarkom	4
Ewing-Sarkom	2
Sonstige	13

Die Erfassung sämtlicher Tumorpatienten aus einem bestimmten Bezirk in Tumorregistern muß angestrebt werden, um genügend große Vergleichsgruppen zu schaffen, damit statistisch zulässige Aussagen gemacht werden können.

Da die Leukämiepatienten den größten Anteil unseres Patientengutes ausmachen (53 von 156), stimmt die Verteilung der einzelnen Angaben mit der der Patienten insgesamt weitgehend überein (z.B. im Hinblick auf die Größe des Wohnortes).

Unser zur Verfügung stehendes Patientengut ist dadurch selektioniert, daß die Hirntumor- und die meisten Wilmstumorpatienten auch aus Nürnberg in Erlangen behandelt werden, während die Leukämiepatienten aus Nürnberg dort selbst behandelt werden. Dadurch läßt sich der größere Anteil der Hirntumor- und Wilmstumorpatienten aus Städten erklären und der große Anteil der Leukämiepatienten aus Dörfern. Um relevante Aussagen treffen zu können, müßte man z.B. die Patienten aus ganz Mittelfranken zusammenfassen. Damit hängt wahrscheinlich auch zusammen, daß die Mütter von Hirntumor- und Wilmstumorpatienten während der Schwangerschaft mehr rauchten als die Mütter von Leukämiepatienten, weil man davon ausgehen kann, daß der Anteil der Raucherinnen an der Stadtbevölkerung

höher ist als auf dem Land.

Die Unterschiede, die sich bei der Einnahme von Medikamenten ergeben, sind nicht repräsentativ, da insgesamt zu wenig Angaben darüber vorliegen, welche Medikamente im Einzelfall eingenommen wurden.

Es sollte weiterhin der Versuch unternommen werden, carcinogene Faktoren in der Umwelt zu erkennen, um eine wirksame Prävention betreiben zu können. Ebenso sollte die geographische Verteilung einzelner Krebsformen erfaßt werden. Dazu sollten die Eltern von Tumorpatienten unmittelbar nach Diagnosestellung sorgfältig und persönlich durch einen Arzt über die Schwangerschaft mit dem Patienten und die prädiagnostische Zeit befragt werden. Die erhobenen Daten sollten in Krebsregistern gespeichert werden. Die Befragung darf nicht örtlich begrenzt vorgenommen werden, sondern muß auf genügend große Gebiete ausgedehnt werden, um ein großes Patientenkollektiv zu erhalten. Aufgrund der in Krebsregistern festgehaltenen Daten sollte es dann möglich sein, Hypothesen zur Epidemiologie und Ätiologie von Krebserkrankungen aufzustellen und diese analytisch und experimentell zu prüfen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 278 Mütter von Kindern, die in der Zeit von 1966 - 1978 an der Universitätskinderklinik Erlangen wegen maligner Tumoren behandelt wurden, wurden Fragebögen verschickt. Von den 170 zurückgesandten Fragebögen, die teilweise sehr lückenhaft beantwortet waren, konnten 156 ausgewertet werden. Es sollte geprüft werden, ob bestimmte Umweltkarzinogene auch für die Entwicklung kindlicher Tumoren verantwortlich sind. Für verschiedene Faktoren konnte der Verdacht erhärtet werden, daß sie möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Induktion kindlicher Malignome stehen.

Folgende Resultate wurden erhalten:

- 43,1 % der Leukämiepatienten kommen aus Dörfern mit weniger als 1 500 Einwohnern.
- Bei Wilms- und Hirntumorpatienten ist der Anteil aus Städten mit mehr als 70 000 Einwohnern größer:

Leukämie	7,8 %
Wilmstumor	17,4 %
Hirntumor	50,0 %
- Das gleiche trifft zu, wenn man die Orte betrachtet, in denen die Mütter der Patienten

ihre Schwangerschaft mit dem Patienten austrugen.

- Die Mütter von Wilmstumor- und Hirntumorpatienten rauchten während der Schwangerschaft mehr als die Mütter von Leukämiepatienten:

Wilmstumor 22,7 %

Hirntumor 22,2 %

Leukämie 17,2 %

- Der Großteil der Mütter nahm während der Schwangerschaft gleichviel oder mehr Medikamente ein als vorher (24,8 % bzw. 32 %).

Durch unsere Untersuchung konnten erste Hinweise auf eine mögliche Ätiologie verschiedener Tumoren erbracht werden. Bessere Methoden können erst angewandt werden, wenn Daten aus Krebsregistern zur Verfügung stehen, die alle Tumoren einer bestimmten Region erfassen. Nur unmittelbare, rasche, sorgfältige und persönliche Befragung der Eltern sofort nach Diagnosestellung und der Vergleich größerer Kollektive können einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der Epidemiologie kindlicher Malignome leisten.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Rossi, E., P. Imbach, H. Kaiser, H. P. Wagner:
Das Malignom in der Kinderheilkunde.
Schweiz. med. Wschr. 108:513,(1978).
2. John Higginson, M.D.:
The role of epidemiology and geographic patho-
logy in environmental carcinogenesis.
Bull. Am. Coll. Surg. 63(4):14,(1978).
3. Dr. Dr. W. Gräf:
Umweltgefährdung durch kanzerogene Substanzen.
Ärztl. Praxis XXV. Jahrgang Nr. 91:4149,(1973).
4. Liebe, G.:
Über den Teer- und Paraffinkrebs.
Med. Jb. 236:65,(1892).
5. Newhouse M.L., Thompson H.:
Mesothelioma of the pleura and peritoneum,
following exposure to asbestos in the London
area.
Brit. J. Industr. Med. 22:261,(1965).
6. Andrew W. Safyer, M.S., Robert W. Miller, M.D.:
Childhood Cancer: Etiologic clues from epidemio-
logy.
Journal School-Health 47(3):158,(1977).
7. W. J. Zeller:
Probleme der diaplazentaren Karzinogenese.
Zeitschr. Geburtsh. Frauenheilk. 51:1001,(1974).

8. Gabson, R. W., J. D. J. Bross, S. Graham, A. M. Lilienfeld, L. M. Schaumann, M. L. Levin, J. F. Dowd:
Leukemia in children exposed to multiple risk factors.
New Engl. J. Med. 279:906, (1968).
9. Mac Mahon B.:
Prenatal X-ray exposure and childhood cancer.
J. Nat. Cancer Inst. 28:1173, (1962).
10. T. Salonen:
Prenatal and perinatal factors in childhood cancer.
Ann. Clin. Res. 8(1):27, (1976).
11. F. van der Linde, M. Schär:
Karzinogenese aus zivilisationscharakteristischen Noxen.
Z. Allg. Med. 53:917, (1977).
12. Jablon S., Kato H.:
Childhood cancer in relation to prenatal exposure to atomic bomb radiation.
Lancet 2:1000, (1970).
13. Anthony, J. J.:
Malignant lymphoma associated with hydantoin drugs.
Arch. Neurol. 22:450, (1970).
14. Herbst, A. J., H. Ulfelder, D. C. Poskanzer:
Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.
New. Engl. J. Med. 284:878, (1971).

15. Hammond, E. C.:
Smoking in relation to the death rates of one million men and women.
Nat. Cancer Inst. Monogr. 19:127,(1966).
16. Warkany, J., Blandry, P. H., Hornstein, S.:
Attempted abortion with aminopterin: Malformations of the child.
Amer. J. Dis. Child 97:274,(1959).
17. Powell, H. R., and Ekert, H.:
Methotrexate-induced congenital malformations.
Med. J. Aust. 2:1076,(1971).
18. Shaw, E. B.:
Fetal damage due to maternal aminopterin ingestion: Follow-up at age 9 years.
Am. J. Dis. Child. 124:93,(1972).
19. Gibson, J. E., and Becker, B. A.:
The teratogenicity of cyclophosphamide in mice.
Cancer Res. 28:475,(1968).
20. Juhász, J., Baló J., Kendrey, G.:
Über die geschwulsterzeugende Wirkung des Isonikotinsäurehydrazids.
Z. Krebsforsch. 62:188,(1957).
21. R. Preussmann:
Chemische Carcinogenese in der menschlichen Umwelt.
22. D. Sailer:
Karzinogene in der Nahrung.
Fortschr. Med. 96. Jg. Nr. 9,(1978).

23. Victor L. Randolph and Clark W. Heath, J.R.:
Influenza during pregnancy in relation to subsequent childhood leukemia and lymphoma.
Am. J. Epidemiology Vol. 100, No. 5.
24. Milham S. Jr.:
Leukemia in husbands and wives.
Science 1948:98, (1965).
25. Pike M. C., Williams E. H., Wright B.:
Burkitt's Tumour in the West Nile District of Uganda 1961-5.
Br. Med. J. 2:395, (1967).
26. Epstein M.A., Achong B. G., Barr Y. M.:
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.
Lancet 1:702, (1964).
27. Kersey J. H., Spector B. D., Good R. A.:
Primary immunodeficiency diseases and cancer: The immunodeficiency Cancer Registry.
Int. J. Cancer 12:333, (1973).
28. Miller R. W.:
Childhood cancer and congenital defects: A study of U. S. death certificates during the period 1960-1966.
Pediatr. Res. 3:389, (1969).
29. Haenzel, W., Kurihara M.:
Studies of Japanese migrants I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States.
J. nat. Cancer Inst. 40:43, (1968).

30. John M. Falletta, M. D. Kenneth A. Starling,
M. D., and Donald J. Fernbach, M. D.:
Leukemia in twins.
Pediatr. Vol. 52, No. 6, (1973).
31. Thompson, J. S., and Thompson, M. W.:
Genetics in Medicine, ed. 1. Philadelphia and
London.
W. B. Saunders, p. 233, (1966).
32. Ann B. Barnes, M. D.:
Transplacental Carcinogens.
Obstet. Gynec. 34:7, (1978).
33. Herbert Cerutti:
Der Krebs als geographisches Problem.
Ther. d. Gegenw. 118:485, (1979).
34. John H. Weisburger:
Mechanism of action of diet as a carcinogen.
Cancer 43:1987, (1979).
35. Higginson J., Muir C. S.:
Détermination de l'importance des facteurs
environnementaux dans le cancer humain: Rôle
de l'épidémiologie.
Bull. Cancer 64(3):365, (1977).
36. Exelby, Pb. R.:
Malignant abdominal tumors in children. Ca.
A. Cancer J. Clinicians 20:343, (1970).
37. Correa P., O'Connor G. T.:
Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease.
Int. J. Cancer 8:192, (1971).

38. Suomen virallinen tilasto (Finland's official statistics)
VI 8:122, Kuolemansyyt (1970).
39. Peller S.:
Cancer in childhood and youth.
J. Wright Sons, Bristol (1960).
40. Joseph F. Fraumeni, Jr., M. D.:
Chemicals in human teratogenesis and trans-
placental carcinogenesis.
Pediatrics (Supp) Vol. 53:807, (1974).
41. Druckery H., Ivankovic J., Preussmann R.:
Teratogenic and carcinogenic effect in the
offspring after single injection of ethylnitros-
urea to pregnant rats.
Nature 210:1378, (1966).
42. Bolande, R. B.:
Pathobiology of development.
Ed. E. V. Perrin and M. J. Finegold.
Williams and Wilkins Co, (1973).
43. Shebad, L.:
Les tumeurs primitives du poumon dans la des-
cendance des souris badigeonnées au goudron.
C. R. Soc. biol. Paris 99:1550, (1928).
44. Ivankovic, S.:
Pränatale Carcinogenese.
In F. Grundmann: Handbuch der Allgemeinen
Pathologie, Band VI/5-6 Geschwülste.

45. Ivančević, S.:

Experimental prenatal carcinogenesis.

In: Topics in chemical carcinogenesis.

University of Tokyo Press p. 463, (1972).

46. Robert W. Miller, M. D.:

How environmental effects on child health are
recognized.

Pediatrics Vol. 53, No. 5, (1974).

Herrn Prof. Dr. K. Stehr danke ich, daß ich die Arbeit an seiner Klinik ausführen durfte.

Besonders danken möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. H.-U. Schwenk für die Überlassung des Themas und die bereitwillige Unterstützung.

Die statistische Beratung übernahm dankenswerterweise Dr. H. Prestele vom Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik.

LEBENS LAUF

Am 12. April 1956 wurde ich als zweites der vier Kinder des Landwirtes Georg Hofmann und seiner Ehefrau Marianne Hofmann, geborene Hempfling, in Forth/Mfr. (jetzt Eckental) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule Forth von 1962 bis 1968 wechselte ich an die Staatliche Realschule Gräfenberg über. Dort legte ich 1972 die Mittlere Reife ab. Von 1972 bis 1975 war ich Schülerin des Hardenberg-Gymnasiums in Fürth/Bayern, wo ich mich 1975 der Reifeprüfung unterzog.

Im November 1975 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Im August 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Den 1. und 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich im August 1978 bzw. im August 1980 ab. Am 13. Oktober 1981 absolvierte ich erfolgreich den schriftlichen Teil des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung, den mündlichen Teil am 21. Oktober 1981.

